

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 10 月 13 日 (13.10.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/095352 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 231/20, 413/12 (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/006806
- (22) 国際出願日: 2005 年 3 月 31 日 (31.03.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-102963 2004 年 3 月 31 日 (31.03.2004) JP (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): イハラケミカル工業株式会社 (IHARA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1100008 東京都台東区池之端 1 丁目 4 番 2 6 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 内田 幸生 (UCHIDA, Yukio) [JP/JP]; 〒4213306 静岡県庵原郡富士川町中之郷2256番地 イハラケミカル工業株式会社 研究所内 Shizuoka (JP).
- (74) 代理人: 青木 篤, 外(AOKI, Atsushi et al.); 〒1058423 東京都港区虎ノ門三丁目 5 番 1 号 虎ノ門 3 7 森ビル青和特許法律事務所 Tokyo (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING 5-HYDROXY-4-THIOMETHYLPYRAZOLE COMPOUND

(54) 発明の名称: 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法

(57) Abstract: A pyrazole compound represented by the general formula (1) is reacted with a sulfur compound represented by the general formula (2) in the presence of a base and formaldehyde to produce a 5-hydroxy-4-thiomethylpyrazole compound represented by the general formula (3). Thus, the 5-hydroxy-4-thiomethylpyrazole compound can be easily and efficiently produced. This process enables the 5-hydroxy-4-thiomethylpyrazole compound to be easily produced in high yield under mild conditions through a single step without the necessity of using any special apparatus, expensive catalyst, transition metal, etc. It is friendly to the environment because it generates substantially no harmful wastes derived from a catalyst, etc. Industrial use of the process is highly valuable.

(57) 要約: 一般式 (1) で表されるピラゾール類に、塩基及びホルムアルデヒドの存在下、一般式 (2) で表される硫黄化合物を反応させることにより、一般式 (3) で表される 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物を製造する。この方法によれば、5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物を簡便に、且つ収率良く製造することができる。また、特殊な装置や高価な触媒、遷移金属等を用いず、簡便かつ穏やかに、単一工程で収率よく 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物を製造でき、且つ、触媒等に由来する有害廃棄物も実質的に生成しないため、環境にも優しく、工業的利用価値が高い。

WO 2005/095352 A1

明 細 書

5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法

技術分野

本発明は、医薬及び農薬の製造中間体として有用な5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法に関するものである。

背景技術

本発明によって得られる5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物は医薬及び農薬の製造中間体として有用である。

4-チオメチルピラゾール化合物の製法としては、4-クロロメチルピラゾール化合物と硫黄化合物を反応させる方法が知られている（特許文献1参照）。

この反応の原料として用いられる4-クロロメチルピラゾール化合物を得るためには、例えば、対応する β -ケトエステル類とヒドラジン類との閉環反応により、一旦、4位にメチル基を有するピラゾール化合物を合成した後、このメチル基をクロロ化してクロロメチル基としなければならない、4-チオメチルピラゾール化合物を得るには、更にこのクロロメチル基を有機硫黄化合物と反応させる必要がある（特許文献1参照）。しかしながら、このような方法では反応が多段階にわたり、且つピラゾール4位のメチル基を選択的にモノハロゲン化することが困難なため収率も芳しくなく、従って4-チオメチルピラゾール化合物の工業的製法として満足できるものではなかった。

上記方法の原料たる4-クロロメチルピラゾール化合物の製法と

しては、4位無置換のピラゾール化合物を直接クロロメチル化する方法も知られているが（非特許文献1参照）、この反応は、がん原性物質であるビス（クロロメチル）エーテルの副生を伴うため、工業的製法としては問題が多く、採用し難い。

また、ピラゾール化合物を直接チオメチル化する反応は知られていない。

（特許文献1） 国際公開 WO2004/013106号公報

（非特許文献1） ジャーナル オブ ケミカル ソサエティ（Journal of Chemical Society）、1205-1208頁、（1955年）

発明の開示

上記した従来の技術における欠点を解決した、5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物を簡便に、且つ収率良く製造する方法が望まれていた。

上記のような状況に鑑み、本発明者が5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物を製造する方法について鋭意研究を重ねた結果、意外にも、後記一般式（1）で表される5-ヒドロキシピラゾール化合物に、塩基およびホルムアルデヒドの存在下、後記一般式（2）で表される硫黄化合物を反応させることにより、後記一般式（3）で表される5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物が生成することを見出し、この知見に基づき本発明を完成するに至った。

上記構成を有する本発明の方法によれば、後記一般式（1）で表される5-ヒドロキシピラゾール化合物から、特殊な反応装置あるいは高価な触媒もしくは遷移金属を用いることなく、簡便な操作方法且つ穏やかな条件下で、単一工程で収率よく後記一般式（3）で

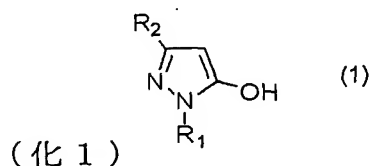
表される 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物が生成する。しかも、本発明の方法においては、触媒もしくは遷移金属に由来する有害な廃棄物も実質的に生成しないため、環境にも優しく、工業的な利用価値が高い。

加えて、本発明の方法における溶媒として水を用いる態様によれば、更に環境にも優しく、工業的な利用価値が高い方法となる。

(本発明の態様)

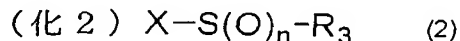
本発明は、例えば、下記の〔1〕～〔6〕の態様を包含する。

〔1〕 一般式 (1)



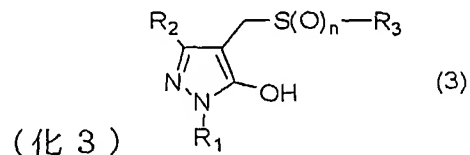
(式中、 R_1 は水素原子、アルキル基、置換基を有しても良い芳香族炭化水素基、又は置換基を有しても良い複素環基を示し、 R_2 は電子吸引性基を示す。)

で表されるピラゾール類に、塩基及びホルムアルデヒドの存在下、一般式 (2)



(式中、 X は水素原子又は金属を示し、 R_3 はアルキル基、置換基を有しても良い芳香族炭化水素基、又は置換基を有しても良い複素環基を示し、 n は 0 又は 2 を示す。)

で表される硫黄化合物を反応させることによる、一般式 (3)



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 n は、前記と同じ意味を示す。)

で表される 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製

造方法。

〔２〕 n が 0 である、〔１〕項記載の 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法。

〔３〕 n が 2 である、〔１〕項記載の 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法。

〔４〕 R_2 で表される電子吸引性基がトリフルオロメチル基である、〔１〕～〔３〕の何れか 1 項に記載の 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法。

〔５〕 R_2 で表される電子吸引性基がシアノ基である、〔１〕～〔３〕の何れか 1 項に記載の 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法。

〔６〕 R_2 で表される電子吸引性基がアルコキシカルボキシル基又はカルボキシル基ないしはその金属塩である、〔１〕～〔３〕の何れか 1 項に記載の 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。以下の記載において量比を表す「部」および「%」は、特に断らない限り質量基準とする。

（5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法）

本発明は、一般式（１）で表される 5-ヒドロキシピラゾール化合物に、塩基及びホルムアルデヒドの存在下、一般式（２）で表される硫黄化合物を反応させることを特徴とする、一般式（３）で表される 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法に関するものである。

（異性体）

本発明において原料として用いられる一般式（１）で表される 5

ーヒドロキシピラゾール化合物、及び生成物である一般式（３）で表される５ーヒドロキシー４ーチオメチルピラゾール化合物は、ケトーエノール互変異性体として存在しうる。本明細書においては、原料化合物及び生成物の構造は、一般式（１）または一般式（３）の様にエノール体で代表させて表記することとするが、実際には溶解する溶媒等によりケトーエノール互変異性体の組成比が異なる場合があり、そのような場合においても、ケト体／エノール体何れの異性体も本発明の方法の原料及び生成物に含まれる。

（５ーヒドロキシピラゾール化合物）

まず、本発明において原料として使用する一般式（１）で表される５ーヒドロキシピラゾール化合物について説明する。

一般式（１）で表される５ーヒドロキシピラゾール化合物を得る方法は、特に制限されない。すなわち、以下に例示する方法のいずれを用いてもよく、また、他の方法を用いてもよい。

（合成方法の例示）

この５ーヒドロキシピラゾール化合物の合成方法に関しては、例えば、山中宏ら著、“ヘテロ環化合物の化学”，第５章（１９８８年、講談社サイエンティフィク）、J. A. Joule, K. Mills著，“ハンドブック オブ ヘテロサイクリック ケミストリー セカンドエディション（Handbook of Heterocyclic Chemistry 2nd edition）”，Chapter 4. 3. 2. 3（２０００年，Pergamon）等を参照することができる。

例えば、対応するβーケトエステル化合物をヒドラジン類と反応させる方法、具体的には４，４，４ートリフルオロアセト酢酸エチルとメチルヒドラジンを水溶媒で２時間加熱還流すれば、収率４９％で１ーメチルー５ーヒドロキシー３ートリフルオロメチルピラゾールを合成できることが、ジャーナル オブ ヘテロサイクリック

ケミストリー (Journal of Heterocyclic Chemistry) , 第 27 卷, 243 頁 (1990) に報告されている。

同様に、オキサロ酢酸ジエステル類とヒドラジン類と反応させることで、3-(アルコキシカルボニル)-5-ヒドロキシピラゾール化合物を得る方法、更に得られた化合物のアルコキシカルボニル基をシアノ基に変換する方法について、特開平10-287654号公報に詳細な説明がある。

また、 α -シアノコハク酸類とジアゾニウム塩類との反応で、3-シアノ-5-ヒドロキシピラゾール化合物を得る方法も、特公昭51-33556号に記載されている。

(置換基 R_1)

本発明の方法の原料化合物たる5-ヒドロキシピラゾール化合物を示す一般式(1)においては、一般式(1)中の R_1 で表される置換基としては、以下のものを例示することができる。

(1) 水素原子；

(2) 例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等の、炭素数1~6(以下、炭素数については、例えば炭素数1~6の場合であれば、これを「C1~C6」の様に略記する。)直鎖又は分岐C1~C6アルキル基；

(3) フェニル基、ナリル基等の、環を構成する原子数が6~14、好ましくは6~10の単環又は縮合環の芳香族炭化水素基。該芳香族炭化水素基は、下記(3.1)~(3.21)等の置換基を1以上有しても良い。

(3.1) 例えば、ブromo、クロロ、フルオロ、ヨード等のハロゲン原子；

(3.2) 例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプ

ロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等の、直鎖又は分岐 C 1 ~ C 6 アルキル基；

(3. 3) ヒドロキシル基；

(3. 4) 例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基等の、直鎖又は分岐 C 1 ~ C 6 アルコキシ基；

(3. 5) 例えば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基等の、直鎖又は分岐 C 1 ~ C 6 ヒドロキシアルキル基；

(3. 6) 例えば、メトキシメチル基、1-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基等の、直鎖又は分岐 (C 1 ~ C 6 アルコキシ) - (C 1 ~ C 6 アルキル) 基；

(3. 7) 例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等の、直鎖又は分岐 C 1 ~ C 6 ハロアルキル基；

(3. 8) カルボキシル基

(3. 9) 又は、そのナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩やカルシウム塩、バリウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩に代表される、カルボキシル基の金属塩；

(3. 10) 例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の、直鎖又は分岐 (C 1 ~ C 6 アルコキシ) カルボニル基；

(3. 11) 例えばベンゾイル基、ナフトイル基等の、環を構成する原子数が 6 ~ 14、好ましくは 6 ~ 10 のアリアルカルボニル基；

(3. 12) 例えばピリジルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フリルカルボニル基等の、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 つを異項原子として 1 ~ 4 個有する、環を構成する原子数が 5 ~ 14、好ましくは 5 ~ 10 の単環又は縮合環のヘテロアリアルカルボニル基；

(3. 13) ニトロ基；

(3. 14) アミノ基；

(3. 15) 例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の、直鎖又は分岐のモノ又はジ（C 1～C 6 アルキル）アミノ基；

(3. 16) 例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等の、直鎖又は分岐（C 1～C 6 アルキル）カルボニルアミノ基；

(3. 17) 例えば、ヒドロキシカルボニルメチル基、1-ヒドロキシカルボニルエチル基等の、直鎖又は分岐ヒドロキシカルボニル（C 1～C 6 アルキル）基；

(3. 18) 例えば、メトキシカルボニルメチル基、1-メトキシカルボニルエチル基、1-エトキシカルボニルエチル基等の、直鎖又は分岐（C 1～C 6 アルコキシ）カルボニル-（C 1～C 6 アルキル）基；

(3. 19) 例えば、アミノカルボニルメチル基、1-アミノカルボニルエチル基等の、直鎖又は分岐アミノカルボニル-（C 1～C 6 アルキル）基；

(3. 20) 例えば、メチルアミノカルボニルメチル基、1-メチルアミノカルボニルエチル基、1-エチルアミノカルボニルエチル基等の、直鎖又は分岐（C 1～C 6 アルキル）アミノカルボニル-（C 1～C 6 アルキル）基；

(3. 21) シアノ基等。

(4) 例えばフリル基、ベンゾフリル基、ピリジル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、オキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、チアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、イソオキサゾリル基、チアジアゾリル基、ピラジル基、ピリミジニル基、インドリル基、キノリニ

ル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、トリアゾリル基、トリアジニル基等に代表される、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも1つを異項原子として1～4個有する、環を構成する原子数が5～14、好ましくは5～10の単環又は縮合環の芳香族複素環基。該芳香族複素環基は、下記（4. 1）～（4. 19）等の置換基を1以上有しても良い。

（4. 1）例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等の、直鎖又は分岐C1～C6アルキル基；

（4. 2）ヒドロキシル基；

（4. 3）例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基等の、直鎖又は分岐C1～C6アルコキシ基；

（4. 4）例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等の、直鎖又は分岐C1～C6ヒドロキシアルキル基；

（4. 5）例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基等の、直鎖又は分岐（C1～C6アルコキシ）-（C1～C6アルキル）基；

（4. 6）例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等の、直鎖又は分岐C1～C6ハロアルキル基；

（4. 7）カルボキシル基、

（4. 8）又はそのナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩やカルシウム塩、バリウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩に代表される、カルボキシル基の金属塩；

（4. 9）例えば、メトシカルボニル基、エトシカルボニル基等の、直鎖又は分岐（C1～C6アルコキシ）カルボニル基；

（4. 10）例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、ヨード等のハロ

ゲン原子；

(4. 1 1) ニトロ基；

(4. 1 2) アミノ基；

(4. 1 3) 例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の、直鎖又は分岐のモノ又はジ（C 1～C 6 アルキル）アミノ基；

(4. 1 4) 例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等の、直鎖又は分岐（C 1～C 6 アルキル）カルボニルアミノ基；

(4. 1 5) シアノ基；

(4. 1 6) ホルミル基；

(4. 1 7) 例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等の、直鎖又は分岐（C 1～C 6 アルキル）カルボニル基；

(4. 1 8) 例えばベンゾイル基、ナフトイル基等の、環を構成する原子数が6～14、好ましくは6～10のアリールカルボニル基；

(4. 1 9) 例えばピリジルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フリルカルボニル基等の、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも1つを異項原子として1～4個有する、環を構成する原子数が5～14、好ましくは5～10の単環又は縮合環のヘテロアリールカルボニル基等の置換基。

(5) 例えばヒドロフリル基、ピラニル基、チオラニル基、チアニル基、ピロリジニル基、インドリニル基、ピペリジニル基、イミダゾリジニル基、ピペラジニル基等に代表される、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも1つを異項原子として1～4個有する、環を構成する原子数が5～14、好ましくは5～10の単環又は縮合環の芳香族性を有しない複素環基。該芳香族性を有し

ない複素環基は、下記（５．１）～（５．１９）等の置換基を１以上有しても良い。

（５．１）例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等の、直鎖又は分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル基；

（５．２）ヒドロキシル基；

（５．３）例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基等の、直鎖又は分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基；

（５．４）例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等の、直鎖又は分岐 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル基；

（５．５）例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基等の、直鎖又は分岐（ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ）-（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）基；

（５．６）例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等の、直鎖又は分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基；

（５．７）カルボキシル基、

（５．８）又はそのナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩やカルシウム塩、バリウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩に代表される、カルボキシル基の金属塩；

（５．９）例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の、直鎖又は分岐（ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ）カルボニル基；

（５．１０）例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、ヨード等のハロゲン原子；

（５．１１）ニトロ基；

（５．１２）アミノ基；

（５．１３）例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチル

アミノ基、ジエチルアミノ基等の、直鎖又は分岐のモノ又はジ（C 1～C 6アルキル）アミノ基；

（5. 14）例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等の、直鎖又は分岐（C 1～C 6アルキル）カルボニルアミノ基；

（5. 15）シアノ基；

（5. 16）ホルミル基；

（5. 17）例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等の、直鎖又は分岐（C 1～C 6アルキル）カルボニル基；

（5. 18）例えばベンゾイル基、ナフトイル基等の、環を構成する原子数が6～14、好ましくは6～10のアリールカルボニル基；

（5. 19）例えばピリジルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フリルカルボニル基等の、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも1つを異項原子として1～4個有する、環を構成する原子数が5～14、好ましくは5～10の単環又は縮合環のヘテロアリールカルボニル基等の置換基を1以上有していても良い。

（好ましい置換基 R_1 ）

上記した中でも、入手容易性の点からは、置換基 R_1 としては、以下のものが好適に使用可能である。

メチルに代表されるC 1～C 6アルキル基；フェニルに代表される、環を構成する原子数が6～14の芳香族炭化水素基が好ましく、特にメチル基、フェニル基が好ましい。

（電子吸引性基 R_2 ）

一般式（1）中の R_2 で表される電子吸引性基とは、誘起効果により相手から電子を引きつける原子団およびそれら原子団を有する芳香族炭化水素基或いはそれら原子団を有する芳香族複素環基を意

味する。この電子吸引性基 R_2 としては、具体的には、以下のものを例示することができる。

(1) ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等の、直鎖又は分岐 C 1 ~ C 6 ハロアルキル基；カルボキシル基、又はそのナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩やカルシウム塩、バリウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩に代表される、カルボキシル基の金属塩；

(2) 例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の、直鎖又は分岐 (C 1 ~ C 6 アルコキシ) カルボニル基；

(3) 例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、ヨード等のハロゲン原子；ニトロ基；ホルミル基；

(4) 例えば、メチルカルボニル基 (アセチル基)、エチルカルボニル基等の、直鎖又は分岐 (C 1 ~ C 6 アルキル) カルボニル基；

(5) 例えばベンゾイル基、ナフトイル基等の環を構成する原子数が 6 ~ 1 4、好ましくは 6 ~ 1 0 のアリールカルボニル基；

(6) 例えばピリジルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フリルカルボニル基等の、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 つを異項原子として 1 ~ 4 個有する、環を構成する原子数が 5 ~ 1 4、好ましくは 5 ~ 1 0 の単環又は縮合環のヘテロアリールカルボニル基；

(7) 例えば、アミノカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基等の、直鎖又は分岐モノ又はジ (C 1 ~ C 6 アルキル) アミノカルボニル基；シアノ基；

(8) 例えば、クロロフェニル基 (例えば 2, 4-ジクロロフェニル基)、カルボキシフェニル基、ニトロフェニル基等の、前記の、誘起効果により相手から電子を引きつける原子団を置換基として 1 以上有する、環を構成する原子数が 6 ~ 1 4、好ましくは 6 ~ 1 0

の芳香族炭化水素基；

(9) 例えばクロロフリル基、クロロベンゾフリル基、クロロピリジル基、クロロチエニル基、カルボキシルベンゾチエニル基、ニトロオキサゾリル基、シアノベンゾオキサゾリル基、クロロチアゾリル基、クロロベンゾチアゾリル基、アセチルイソオキサゾリル基、ベンゾイルチアジアゾリル基、クロロピラジリル基、クロロピリミジニル基、クロロインドリル基、クロロキノリニル基、アミノカルボニルピラゾリル基、メチルアミノカルボニルイミダゾリル基、トリフルオロメチルベンゾイミダゾリル基、メトキシカルボニルtriaゾリル基、クロロtriaジニル基等に代表される、前記の、誘起効果により相手から電子を引きつける原子団を置換基として1以上有する、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも1つを異項原子として1～4個有する、環を構成する原子数が5～14、好ましくは5～10の単環又は縮合環の芳香族複素環基、等を例示することができる。

(好ましい電子吸引性基 R_2)

上記した中でも、塩基存在下という反応条件下での安定性、及びそれに伴う収率の安定性の点からは、電子吸引性基 R_2 としては、以下のものが好適に使用可能である。

トリフルオロメチルに代表されるC1～C6ハロアルキル基；2, 4-ジクロロフェニルに代表される、誘起効果により相手から電子を引き付ける原子団を置換基として1以上有する、環を構成する原子数が6～14の芳香族炭化水素基；シアノ基が好ましく、特にトリフルオロメチル基、2, 4-ジクロロフェニル基、シアノ基が好ましい。

(好ましい5-ヒドロキシピラゾール化合物)

従って、一般式(1)で表される5-ヒドロキシピラゾール化合

物としては、具体的に、例えば、5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾール、3-エトキシカルボニル-5-ヒドロキシピラゾール、3-アセチル-5-ヒドロキシピラゾール、3-ベンゾイル-5-ヒドロキシピラゾール、5-ヒドロキシ-3-(3-ピリジルカルボニル)ピラゾール、3-シアノ-5-ヒドロキシピラゾール、5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール、3-エトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾール、3-クロロ-5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾール、5-ヒドロキシ-1-メチル-3-ニトロピラゾール、5-ヒドロキシ-1-メチル-3-(2-チエニルカルボニル)ピラゾール、5-ヒドロキシ-1-メチル-3-(3-ピリジルカルボニル)ピラゾール、3-ジメチルアミノカルボニル-5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾール、5-ヒドロキシ-1-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール、3-(4-エトキシカルボニルフェニル)-5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾール、3-(2,4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾール、3-(3,5-ジニトロフェニル)-5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾール、3-(4-ジメチルアミノカルボニル)-5-ヒドロキシ-1-メチルフェニルピラゾール、5-ヒドロキシ-1-n-プロピル-3-トリフルオロメチルピラゾール、3-シアノ-1-n-ヘキシル-5-ヒドロキシピラゾール、1-t-ブチル-5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾール、1-t-ブチル-3-(4-カルボキシフェニル)-5-ヒドロキシピラゾール、3-(4-アセチルフェニル)-1-t-ブチル-5-ヒドロキシピラゾール、1-t-ブチル-3-(4-シアノフェニル)-5-ヒドロキシピラゾール、5-ヒドロキシ-1-フェニル-3-トリフルオロメチルピラゾール、3-シアノ-5-ヒドロキシ

ー 1ーフェニルピラゾール、1ー（4ークロロフェニル）ー 3ーエトキシカルボニルー 5ーヒドロキシピラゾール、3ーエトキシカルボニルー 5ーヒドロキシー 1ー（2ーメチルフェニル）ピラゾール、3ーエトキシカルボニルー 5ーヒドロキシー 1ー（2ーメトキシメチルフェニル）ピラゾール、1ー（4ーアセチルフェニル）ー 3ーエトキシカルボニルー 5ーヒドロキシピラゾール、3ーエトキシカルボニルー 5ーヒドロキシー 1ー（3ーニトロフェニル）ピラゾール、5ーヒドロキシー 1ー（2ーメトキシフェニル）ー 3ートリフルオロメチルピラゾール、5ーヒドロキシー 3ートリフルオロメチルー 1ー（4ートリフルオロメチルフェニル）ピラゾール、1ー（4ーエトキシカルボニルフェニル）ー 5ーヒドロキシー 3ートリフルオロメチルピラゾール、1ー（4ージメチルアミノフェニル）ー 5ーヒドロキシー 3ートリフルオロメチルピラゾール、1ー（4ーアセチルアミノフェニル）ー 5ーヒドロキシー 3ートリフルオロメチルピラゾール、1ー（4ーメトキシカルボニルメチルフェニル）ー 5ーヒドロキシー 3ートリフルオロメチルピラゾール、1ー（4ージメチルアミノカルボニルメチルフェニル）ー 5ーヒドロキシー 3ートリフルオロメチルピラゾール、1ー（4ーシアノフェニル）ー 5ーヒドロキシー 3ートリフルオロメチルピラゾール、1ー（2ーナフチル）ー 5ーヒドロキシー 3ートリフルオロメチルピラゾール、1ー（2ーベンゾチアゾリル）ー 5ーヒドロキシー 3ートリフルオロメチルピラゾール、5ーヒドロキシー 1ー（2ーピリジル）ー 3ートリフルオロメチルピラゾール、5ーヒドロキシー 1ー（2ーピリミジル）ー 3ートリフルオロメチルピラゾール等が挙げられる。

（硫黄化合物）

続いて、一般式（2）で表される硫黄化合物について説明する。

一般式 (2) 中の R_3 で表される置換基としては、以下のものを例示することができる。

(1) 例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等の、直鎖又は分岐 C1～C6 アルキル基；フェニル基、ナフチル基等の、環を構成する原子数が 6～14、好ましくは 6～10 の単環又は縮合環の芳香族炭化水素基（該芳香族炭化水素基は、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等の、直鎖又は分岐 C1～C6 アルキル基）；

(2) ヒドロキシル基；

(3) 例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基等の、直鎖又は分岐 C1～C6 アルコキシ基；

(4) 例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等の、直鎖又は分岐 C1～C6 ヒドロキシアルキル基；

(5) 例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基等の、直鎖又は分岐 (C1～C6 アルコキシ) - (C1～C6 アルキル) 基；

(6) 例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等の、直鎖又は分岐 C1～C6 ハロアルキル基；カルボキシル基、又はそのナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩やカルシウム塩、バリウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩に代表される、カルボキシル基の金属塩；

(7) 例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の、直鎖又は分岐 (C1～C6 アルコキシ) カルボニル基；

(8) 例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、ヨード等のハロゲン原

子；ニトロ基；アミノ基；

(9) 例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の、直鎖又は分岐のモノ又はジ(C 1～C 6アルキル)アミノ基；

(10) 例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等の、直鎖又は分岐C 1～C 6アルキルカルボニルアミノ基；シアノ基；ホルミル基；

(11) 例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C 1～C 6アルキル)カルボニル基；

(12) 例えばベンゾイル基、ナフトイル基等の、環を構成する原子数が6～14、好ましくは6～10のアリールカルボニル基；

(13) 例えばピリジルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フリルカルボニル基等の、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも1つを異項原子として1～4個有する、環を構成する原子数が5～14、好ましくは5～10の単環又は縮合環のヘテロアリールカルボニル基等の置換基を1以上有していても良い。)；

(14) 例えばフリル基、ベンゾフリル基、ピリジル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、オキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、チアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、イソオキサゾリル基、チアジアゾリル基、ピラジル基、ピリミジニル基、インドリル基、キノリニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、トリアゾリル基、トリアジニル基等に代表される、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも1つを異項原子として1～4個有する、環を構成する原子数が5～14、好ましくは5～10の単環又は縮合環の芳香族複素環基(該芳香族複素環基は、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、n-

ヘキシル基等の、直鎖又は分岐 C 1 ～ C 6 アルキル基；

(15) ヒドロキシル基；

(16) 例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基等の、直鎖又は分岐 C 1 ～ C 6 アルコキシ基；

(17) 例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等の、直鎖又は分岐 C 1 ～ C 6 ヒドロキシアルキル基；

(18) 例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基等の、直鎖又は分岐 (C 1 ～ C 6 アルコキシ) - (C 1 ～ C 6 アルキル) 基；

(19) 例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等の、直鎖又は分岐 C 1 ～ C 6 ハロアルキル基；

(20) カルボキシル基、又はそのナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩やカルシウム塩、バリウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩に代表される、カルボキシル基の金属塩；

(21) 例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の、直鎖又は分岐 (C 1 ～ C 6 アルコキシ) カルボニル基；

(22) 例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、ヨード等のハロゲン原子；ニトロ基；アミノ基；

(23) 例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジェチルアミノ基等の、直鎖又は分岐のモノ又はジ (C 1 ～ C 6 アルキル) アミノ基；

(24) 例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等の、直鎖又は分岐 (C 1 ～ C 6 アルキル) カルボニルアミノ基；シアノ基；ホルミル基；

(25) 例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等の、直鎖又は分岐 (C 1 ～ C 6 アルキル) カルボニル基；

(26) 例えばベンゾイル基、ナフトイル基等の、環を構成する原子数が6～14、好ましくは6～10のアリールカルボニル基；

(27) 例えばピリジルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フリルカルボニル基等の、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも1つを異項原子として1～4個有する、環を構成する原子数が5～14、好ましくは5～10の単環又は縮合環のヘテロアリールカルボニル基等の置換基を1以上有していても良い。) や、例えばヒドロフリル基、ピラニル基、チオラニル基、チアニル基、ピロリジニル基、インドリニル基、ピペリジニル基、イミダゾリジニル基、ピペラジニル基等に代表される、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも1つを異項原子として1～4個有する、環を構成する原子数が5～14、好ましくは5～10の単環又は縮合環の芳香族性を有しない複素環基（該複素環基は、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等の、直鎖又は分岐C1～C6アルキル基；ヒドロキシ

ル基；
(28) 例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基等の、直鎖又は分岐C1～C6アルコキシ基；

(29) 例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等の、直鎖又は分岐C1～C6ヒドロキシアルキル基；

() 例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基等の、直鎖又は分岐（C1～C6アルコキシ）-（C1～C6アルキル）基；

(30) 例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等の、直鎖又は分岐C1～C6ハロアルキル基；カルボキシル基、又はそのナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等

のアルカリ金属塩やカルシウム塩、バリウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩に代表される、カルボキシル基の金属塩；

(31) 例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C1～C6アルコキシ)カルボニル基；

(32) 例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、ヨード等のハロゲン原子；ニトロ基；アミノ基；

(33) 例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジェチルアミノ基等の、直鎖又は分岐のモノ又はジ(C1～C6アルキル)アミノ基；

(34) 例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等の、直鎖又は分岐(C1～C6アルキル)カルボニルアミノ基；シアノ基；ホルミル基；

(35) 例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等の、直鎖又は分岐(C1～C6アルキル)カルボニル基；

(36) 例えばベンゾイル基、ナフトイル基等の、環を構成する原子数が6～14、好ましくは6～10のアリールカルボニル基；

(37) 例えばピリジルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フリルカルボニル基等の、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる少なくとも1つを異項原子として1～4個有する、環を構成する原子数が5～14、好ましくは5～10の単環又は縮合環のヘテロアリールカルボニル基等の置換基を1以上有していても良い。)を包含する芳香族性を有するか又は有しない複素環基等。

(基X)

そして、一般式(2)中のXは、例えば、水素原子；例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属、又はマグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属等に代表される金属原子を示す。

一般式 (2) 中の n が 0 の場合はチオール類又はその塩を示すものであり、 n が 2 の場合はスルフィン酸類又はその塩を示すものである。

当反応に使用する際の硫黄化合物は、一般式 (2) 中の X が水素原子でも、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属およびマグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属等の金属塩でも良く、更に、硫黄化合物がチオール類 (即ち、一般式 (2) 中の n が 0 の化合物) の場合には、該当するハロゲン化アルキルとチオウレアとの反応により容易に調製される、イソチウロニウム塩等に代表されるチオール類を生成する前駆体を、同一反応容器中で加水分解することにより当反応の原料とすべきチオール類を系内で形成して用いてもよい。

(硫黄化合物の具体例)

従って、一般式 (2) で表される硫黄化合物としては、具体的に、例えば、ナトリウムチオメトキシド、ナトリウムチオエトキシド、2-ブタンチオール、チオフェノール、2-エチルチオフェノール、4-メトキシチオフェノール、4-クロロチオフェノール、4-ニトロチオフェノール、4-ジメチルアミノチオフェノール、4-シアノチオフェノール、4-アセチルチオフェノール、2-メルカプトピリジン、2-メルカプトベンゾオキサゾール、2-メルカプトベンゾチアゾールや、 n -ヘキシルチオカルボキサミジン塩酸塩、ベンジルチオカルボキサミジン塩酸塩、[5, 5-ジメチル(4, 5-ジヒドロイソオキサゾロー3-イル)]チオカルボキサミジン塩酸塩等に代表されるイソチウロニウム塩、ベンゼンスルフィン酸ナトリウム、 p -トルエンスルフィン酸ナトリウム等が挙げられる。

(反応方法)

次に、一般式（１）で表される５－ヒドロキシピラゾール化合物と一般式（２）で表される硫黄化合物を反応させて、一般式（３）で表される５－ヒドロキシ－４－チオメチルピラゾール化合物を製造する方法について説明する。

（ホルムアルデヒド）

上記反応は、ホルムアルデヒドの存在下に行われる。当反応に用いるホルムアルデヒドは、特に形態を問うものではなく何れの形態でもかまわないが、市販品として入手容易な３５％ホルマリンに代表される、３５～５０％のホルムアルデヒドの水溶液や、パラホルムアルデヒド（ホルムアルデヒドの重合体であって、加水分解することにより系内でホルムアルデヒドを生成するため、ホルムアルデヒドの等価体として使用できる。）の使用が、操作的にも簡便であり好ましい。

（使用量）

ホルムアルデヒドの使用量としては、一般式（１）で表される原料化合物１当量に対し当量以上であれば良いが、一般式（１）で表される原料化合物１モルに対して通常１．０～５．０当量、好ましくは１．０～３．０当量の範囲であれば良い。

一般式（２）で表される硫黄化合物は、（１）の原料化合物の当量以上であれば良いが、一般式（１）で表される原料化合物１モルに対して通常１．０～２．０当量、好ましくは１．０～１．２当量の範囲であれば良い。

（塩基）

本発明における反応は、塩基の存在下に行われる。当反応に用いる塩基としては、以下のものを例示することができる。

（１）例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム等の水素化アルカリ金属；

(2) 例えば金属ナトリウム、金属カリウム、金属リチウム等のアルカリ金属；

(3) 例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物；

(4) 例えば水酸化バリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物；

(5) 例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；

(6) 例えば酸化バリウム、酸化マグネシウム及び酸化カルシウム等のアルカリ土類金属酸化物等に代表される無機塩基；ならびに、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、*t*-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド；

(7) 例えばブチルリチウム等のアルキル金属等に代表される有機塩基。

上記した中でも入手性の点などから、好ましくはアルカリ金属水酸化物又は金属アルコキシドであり、反応を水溶媒で行いうることにより排水後処理等の負荷の軽減が図れる点からはアルカリ金属水酸化物、中でも水酸化ナトリウムが特に好ましい。

(塩基の使用量)

塩基の使用量は、反応が十分に進行する量であれば何れでもよいが、一般式(1)で表される5-ヒドロキシピラゾール化合物(原料化合物)1モルに対して1.0~20モル、好ましくは1.5~10モル、より好ましくは1.5~3.0モルの範囲を例示できる。

(溶媒)

本発明の反応は、必要に応じて、溶媒の存在下で行っても良い。

当反応に用いる溶媒としては、反応を阻害しないものであれば良く、例えば、水；メタノール、エタノール等のアルコール類；トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、テトラメチル尿素、ヘキサメチルホスホリクトリアミド（HMPA）、プロピレンカーボネート等の非プロトン性極性溶媒類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒類；ペンタン、n-ヘキサン等の脂肪族炭化水素類等が挙げられる。この溶媒は単独で、又は任意の混合割合の混合溶媒として用いることができる。塩基の溶解性、反応性の観点から、好ましくは水又はアルコール類を用いるのがよく、特に、水又はメタノール中で行うのが好ましい。

溶媒量としては、反応系の攪拌が十分にできる量であれば良いが、一般式（1）で表される5-ヒドロキシピラゾール化合物（原料化合物）1モルに対して通常0.05～10L（リットル）、好ましくは0.5～2Lの範囲であれば良い。

（反応条件）

当反応の反応温度は、0℃～使用する溶媒の還流温度、の範囲を例示できるが、好ましくは20℃～50℃で反応させ、特に室温で攪拌するのが簡単で収率も良い。

当反応の反応時間は特に制限されないが、通常は1時間～10時間で反応は十分に完結する。

当反応によれば、簡便な操作方法且つ穏やかな条件下で、収率よく一般式（3）で表される5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物を製造することができる。得られる一般式（3）で表される5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物は、医農薬

等の間原料として有用な化合物である。

(実施例)

次に、実施例を挙げて本発明化合物の製造方法を具体的に説明するが、本発明は、これら実施例によって何ら限定されるものではない。

(参考例 1) : 5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾールの合成

4, 4, 4-トリフルオロアセト酢酸エチル 92.1 g (0.5 mol) を酢酸 60.1 g (1.0 mol) に溶解させた。攪拌下、溶液を 10℃以下に冷却した後、35%メチルヒドラジン水溶液 65.8 g (0.5 mol) を1時間かけて滴下した。滴下後、室温で1時間、引き続き、80℃で5時間攪拌した。反応後、室温に冷却し、トルエン 150 mL (ミリリットル)、水 600 mL 及び水酸化ナトリウム 48 g (1.2 mol) を加えた。分液後、得られる水層に35%塩酸 154 g (1.5 mol) を滴下し、生成する結晶を濾取した。結晶を水 50 mL で2回洗浄し、温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 71.8 g (収率; 86.5%) を淡黄色結晶として得た。

LC-MS (EI) : $m/z = 166$ (M^+)、融点: 179-180℃

(参考例 2) : 5-ヒドロキシ-1-フェニル-3-トリフルオロメチルピラゾールの合成

4, 4, 4-トリフルオロアセト酢酸エチル 18.4 g (0.1 mol) を酢酸 12.0 g (0.2 mol) に溶解させた。攪拌下

、溶液を10℃以下に冷却した後、フェニルヒドラジン11.8g (0.11mol)を0.5時間かけて滴下した。滴下後、室温で1時間、引き続き、80℃で5時間攪拌した。反応後、室温に冷却し、水100mLを加えた。生成する結晶を濾取し、水50mLで2回洗浄し、温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物22.3g (収率; 98.0%)を淡黄色結晶として得た。

LC-MS (EI) : $m/z = 228$ (M^+)、融点: 190–192℃

(参考例3) : 5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾール塩酸塩の合成

4, 4, 4-トリフルオロアセト酢酸エチル18.4g (0.1mol)をエタノール20mLに溶解させた。攪拌下、溶液を10℃以下に冷却した後、ヒドラジン6.0g (0.12mol)を0.5時間かけて滴下した。滴下後、室温で1時間、引き続き、還流温度で5時間攪拌した。反応後、室温に冷却し、水100mL及び35%塩酸20.6g (0.2mol)を加えた。生成する結晶を濾取し、水10mLで2回洗浄し、温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物12.8g (収率; 68.1%)を白色結晶として得た。

LC-MS (EI) : $m/z = 152$ (M^+)

(参考例4) : 3-エトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾールの合成

オキザロ酢酸ジエチルモノナトリウム50.0g (0.24mol)をエタノール500mLに懸濁させ、酢酸25mLを加えた。攪拌下、97%メチルヒドラジン15g (0.33mol)を室温

で 0.5 時間かけて滴下した。滴下後、室温で 2 時間、引き続き、還流温度で 5 時間攪拌した。冷却後、エタノールを減圧留去し、酢酸エチル 200 mL、水 100 mL を加えた。分液後、水層を酢酸エチル 50 mL で再抽出し、合わせた酢酸エチル層を水 50 mL、飽和食塩水 50 mL で順次洗浄した。得られた酢酸エチル層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。析出した結晶に、水 100 mL を加え、結晶を濾取し、水 10 mL で洗浄し、温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 29.2 g (収率; 71.8%) を淡黄色結晶として得た。

LC-MS (EI) : $m/z = 170$ (M^+), 125 (base)、融点: 151 °C

(参考例 5) : 3-シアノ-5-ヒドロキシー-1-フェニルピラゾールの合成

アニリン 5.6 g (0.06 mol) に水 120 mL、35% 塩酸 15 mL を加え、溶解させた。0~5 °C に氷冷攪拌下、亜硝酸ナトリウム 4.2 g (0.06 mol) を溶解させた水 24 mL を滴下し、1 時間攪拌し、塩化ベンゼンジアゾニウム塩を調製した。次いで、このジアゾニウム塩の水溶液を α -シアノコハク酸ジエチル 10.2 g (0.06 mol) のピリジン 120 mL 溶液に、氷冷攪拌下、滴下した。滴下後、氷冷下で 1 時間、引き続き、室温で 1 時間攪拌した。反応後、2% 水酸化ナトリウム水溶液 240 mL を加え、2 時間攪拌した。次いで、反応液を氷冷下、35% 塩酸 240 mL に滴下した。析出した結晶を濾取し、水 10 mL で洗浄し、温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物の粗結晶 8.4 g を赤褐色結晶として得た。これを、ジエチルエーテル-石油エーテルから再結晶し、温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物

5. 7 g (収率 ; 51.3%) を淡黄色結晶として得た。

LC-MS (EI) : $m/z = 185$ (M^+), 125 (base), 融点 : 190 °C

(参考例6) : 3-(2,4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾールの合成

マロン酸エチルカリウム塩 22.1 g (0.13 mol) を酢酸エチル 200 mL に懸濁し、氷冷攪拌下、トリエチルアミン 29.14 g (0.29 mol)、塩化マグネシウム 13.7 g (0.14 mol) を順次加えた。この懸濁液を、40 °C で6時間攪拌した後、再び氷冷し、反応液が10 °C 以下を保つよう、2,4-ジクロロベンゾイルクロライド 20.9 g (0.1 mol) を1時間かけて滴下した。滴下後、室温で12時間攪拌を続けた。反応液に5%塩酸 200 mL を滴下し、有機層を分取した。得られた有機層を、水 50 mL で2回、飽和食塩水 30 mL で順次洗浄した後、減圧下溶媒を留去した。濃縮により得られた残渣に、エタノール 100 mL を加えた。攪拌下、溶液を10 °C 以下に冷却した後、35%メチルヒドラジン水溶液 13.1 g (0.1 mol) を1時間かけて滴下した。滴下後、室温で1時間、引き続き、80 °C で3時間攪拌した。反応後、室温に冷却し、水 300 mL を加え、生成する結晶を濾取した。結晶を水 50 mL で2回洗浄し、温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 12.3 g (収率 ; 50.2%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, CDCl_3) : $\sigma = 7.53$ (d ; $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.2-7.4 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 3.54 (s, 3H) ppm LC-MS (EI) : $m/z = 242$ [$(M-1)^+$]、融点 : 221-223 °C

(参考例 7) : 3-(3, 5-ジニトロフェニル)-5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾールの合成

マロン酸エチルカリウム塩 11.0 g (0.07 mol) を酢酸エチル 100 mL に懸濁し、氷冷攪拌下、トリエチルアミン 14.5 g (0.19 mol)、塩化マグネシウム 6.9 g (0.08 mol) を順次加えた。この懸濁液を、40℃で6時間攪拌した後、再び氷冷し、反応液が10℃以下を保つよう、3, 5-ジニトロベンゾイルクロライド 11.5 g (0.05 mol) を1時間かけて滴下した。滴下後、室温で12時間攪拌を続けた。反応液に5%塩酸 100 mL を滴下し、有機層を分取した。得られた有機層を、水 50 mL で2回、飽和食塩水 30 mL で順次洗浄した後、減圧下溶媒を留去した。濃縮により得られた残渣に、エタノール 100 mL を加えた。攪拌下、97%メチルヒドラジン 2.4 g (0.05 mol) を室温で滴下した。滴下後、室温で1時間、引き続き、80℃で3時間攪拌した。反応後、室温に冷却し、水 300 mL を加え、生成する結晶を濾取し、結晶を水 50 mL で2回洗浄した。得られた結晶を50%エタノール水から再結晶し、温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 4.2 g (収率; 30.2%) を赤色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, MeOH- d_4) : $\sigma = 8.90$ (t; $J = 2.1\text{ Hz}$, 1H), 8.85 (d; $J = 2.1\text{ Hz}$, 2H), 4.60 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 1H) ppm、LC-MS (EI) : $m/z = 264$ (M^+)、融点: 230-231℃

(参考例 8) : 3-クロロ-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロイソオキサゾールの合成

エタノール 500 mL、炭酸水素ナトリウム 63.0 g (0.75 mol) を加え、室温で撹拌させた。イソブテンガス 84.2 g (1.50 mol) を吹き込みながら 0.5 時間後、70℃に昇温し、ジクロロホルムオキシムの 40% イソプロピルエーテル溶液 131.3 g (0.5 mol) を反応液に徐々に滴下し、同温で 8 時間撹拌した。25℃以下まで放冷し、ろ過により無機固体を除去した後、62℃/1.1 kPa で減圧蒸留を行い、無色透明液体の 3-クロロ-4,5-ジヒドロイソキサゾール 32.3 g (収率 51%) を無色透明液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, MeOH-d₄) : σ = 2.88 (s, 2H), 1.41 (s, 3H) ppm、LC-MS (EI) : m/z = 133 (M^+), 118 (base)、沸点 : 50℃/0.7 kPa、

(参考例 9) : [5, 5-ジメチル(4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル)] チオカルボキサミジン塩酸塩の合成

チオ尿素 16.8 g (0.2 mol) のエタノール 100 mL (0.5 l/mol) 溶液に、35% 塩酸 4.17 g (0.04 mol) を加え、室温で撹拌しながら 3-クロロ-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール 26.7 g (0.2 mol) を 1 時間かけて滴下し、引き続き、30℃で 3 時間撹拌した。続いて、反応液にトルエン 100 mL を加え、減圧下、溶媒を留去すると、58.3 g の白色結晶が析出した。得られた粗結晶にイソプロピルアルコール 300 mL を加え結晶が溶解するまで加熱後、徐々に冷却して、表題化合物 38.5 g (収率 ; 92.0%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, MeOH-d₄) : σ = 4.84

(s, 3H), 3.08 (s, 2H), 1.46 (s, 3H) ppm、融点: 147°C、

実施例1: 5-ヒドロキシ-1-メチル-4-メチルチオメチル-3-トリフルオロメチルピラゾールの合成

参考例1で合成した5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール1.7g (10mmol) と水酸化ナトリウム0.6g (15mmol) を水10mLに溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、35%ホルマリン溶液1.7g (20mmol) を滴下し、同温で1時間攪拌した。これに、10%ナトリウムチオメトキシド水溶液7.1g (10mmol) を室温で滴下し、6時間攪拌した。反応後、35%塩酸5.0g (50mmol) を滴下した。析出した結晶を濾取した後、水5mLで2回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物1.6g (収率72.7%)を淡黄色結晶として得た。得られた結晶を、水-メタノールから再結晶し、白色結晶として得た。

¹H-NMR値 (300MHz, MeOH-d₄) : σ = 4.86 (br, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.02 (s, 3H) ppm、LC-MS (EI) : m/z = 226 (M⁺), 179 (base)、融点: 123-124°C

実施例2: [(5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾロ-4-イル)-メチルチオ]ベンゼンの合成

参考例1で合成した5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール1.7g (10mmol) と水酸化ナトリウム0.6g (15mmol) を水10mLに溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、35%ホルマリン溶液1.7g (20mmol)

1) を滴下し、同温で1時間攪拌した。これに、チオフェノール 1.0 g (10 mmol) を室温で滴下し、7時間攪拌した。反応後、35%塩酸 5.0 g (50 mmol) を滴下した。析出した結晶を濾取した後、水 5 mL で2回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 2.2 g (収率 76.4%) を淡黄色結晶として得た。得られた結晶を、n-ヘキサン-2-プロパノールから再結晶し、白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, MeOH-d₄) : σ = 7.1 – 7.3 (m, 5H), 4.86 (br, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.61 (s, 3H)、LC-MS (EI) : m/z = 288 (M^+), 110 (base)、融点 : 152 °C

実施例 3 : 3-[(5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾロ-4-イル)-メチルチオ]-4,5-ジヒドロ-5,5-ジメチルイソオキサゾールの合成

参考例 1 で合成した 5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール 1.7 g (10 mmol) と水酸化ナトリウム 1.6 g (40 mmol) を水 10 mL に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、35%ホルマリン溶液 1.7 g (20 mmol) を滴下し、同温で1時間攪拌した。これに、[5,5-ジメチル(4,5-ジヒドロイソオキサゾロ-3-イル)]チオカルボキサミジン塩酸塩 2.1 g (10 mmol) の水 10 mL 溶液を室温で滴下し、同温度で2時間攪拌した。反応後、35%塩酸 5.0 g (50 mmol) を滴下した。析出した結晶を濾取した後、水 5 mL で2回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 2.5 g (収率 80.1%) を淡黄色結晶として得た。得られた結晶を、n-ヘキサン-2-プロパノールから再結晶し、白色結晶とし

て得た。

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, MeOH- d_4) : $\sigma = 4.88$ (br, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 1.39 (s, 6H) ppm、LC-MS (EI) : $m/z = 309$ (M^+), 177 (base)、融点 : 115–116°C

実施例 4 : 3-[(5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾロ-4-イル)-メチルチオ]-4,5-ジヒドロ-5,5-ジメチルイソキサゾールの合成

参考例 1 で合成した 5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール 1.7 g (10 mmol) と 28% ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 6.0 g (30 mmol) をメタノール 10 mL に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、パラホルムアルデヒド 1.7 g を投入し、同温で 1 時間攪拌した。これに、[5,5-ジメチル(4,5-ジヒドロイソキサゾロ-3-イル)]チオカルボキサミジン塩酸塩 2.1 g (10 mmol) を室温で投入し、2 時間攪拌した。反応後、35% 塩酸 5.0 g (50 mmol) を滴下した。更に水 10 mL を加え、析出した結晶を濾取した後、水 5 mL で 2 回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 2.6 g (収率 84.1%) を淡黄色結晶として得た。 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは実施例 3 と一致した。

実施例 5 : 3-[(5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾロ-4-イル)-メチルチオ]-4,5-ジヒドロ-5,5-ジメチルイソキサゾールの合成実施例 4 記載の反応において、塩基を炭酸カリウム 4.2 g (30 mmol) に変更した以

外は実施例 4 と同様の操作により、表題化合物 2.3 g (収率 74.2%) を淡黄色結晶として得た。¹H-NMR スペクトルは実施例 3 と一致した。

実施例 6 (電子吸引基がトリフルオロメチル基の態様) : 4-[(5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾロー4-イル)-メチルスルフォニル]トルエンの合成

参考例 1 で合成した 5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール 8.3 g (50 mmol) と水酸化ナトリウム 3.0 g (75 mmol) を水 50 mL に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、35%ホルマリン溶液 8.5 g (100 mmol) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。これに、p-トルエンスルフィン酸ナトリウム 9.0 g (50 mmol) を室温で投入し、2 時間攪拌した。反応後、35%塩酸 25.0 g (250 mmol) を滴下した。更に水 100 mL を加え、析出した結晶を濾取した後、水 20 mL で 2 回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 14.0 g (収率 83.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR 値 (300 MHz, MeOH-d₄) : σ = 7.62 (d; J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d; J = 8.4 Hz, 2H), 4.85 (br, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.44 (s, 3H) ppm、LC-MS (EI) : m/z = 334 (M⁺), 179 (base)、融点 : 135 °C

実施例 7 : 4-[(5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾロー4-イル)-メチルスルフォニル]トルエンの

合成

参考例 1 で合成した 5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール 1.7 g (10 mmol) と水酸化ナトリウム 0.6 g (15 mmol) を DMF 10 mL に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、パラホルムアルデヒド 1.7 g を投入し、同温で 1 時間攪拌した。これに、p-トルエンスルフィン酸ナトリウム 1.8 g (10 mmol) を室温で投入し、2 時間攪拌した。反応後、35%塩酸 5.0 g (50 mmol) を滴下した。更に水 10 mL を加え、析出した結晶を濾取した後、水 5 mL で 2 回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 3.0 g (収率 88.2%) を白色結晶として得た。¹H-NMR スペクトルは実施例 6 と一致した。

実施例 8 : 4-[(5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾロ-4-イル)-メチルスルフォニル]トルエンの合成

参考例 1 で合成した 5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール 1.7 g (10 mmol) と水酸化ナトリウム 0.6 g (15 mmol) をトルエン 10 mL に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、パラホルムアルデヒド 1.7 g を投入し、同温で 24 時間攪拌した。これに、p-トルエンスルフィン酸ナトリウム 1.8 g (10 mmol) を室温で投入し、8 時間攪拌した。反応後、35%塩酸 5.0 g (50 mmol) を滴下した。更に水 30 mL を加え、析出した結晶を濾取した後、水 5 mL で 2 回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 3.0 g (収率 88.2%) を淡黄色結晶として得た。¹H-NMR スペクトルは実施例 6 と一致した。

実施例 9 : 3 - [(5 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 3 - トリフル
ロメチルピラゾロー 4 - イル) - メチルチオ] - 4 , 5 - ジヒド
ロ - 5 , 5 - ジメチルイソオキサゾールの合成

参考例 2 で合成した、5 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 3 - トリ
フルオロメチルピラゾール 2 . 3 g (1 0 m m o l) と水酸化ナト
リウム 0 . 6 g (1 5 m m o l) を水 1 0 m L に溶解した。この溶
液を室温で攪拌しながら、3 5 % ホルマリン溶液 1 . 7 g (2 0 m
m o l) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した (反応液 1) 。別に、水酸
化ナトリウム 1 . 2 g (3 0 m m o l) の水 1 0 m L 溶液に [5 ,
5 - ジメチル (4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロー 3 - イル)] チオ
カルボキサミジン塩酸塩 2 . 1 g (1 0 m m o l) を加え、1 時間
攪拌した (反応液 2) 。反応液 1 に反応液 2 を滴下し、2 時間攪拌
した。反応後、3 5 % 塩酸 6 . 0 g (6 0 m m o l) を滴下した。
トルエン 2 0 m L で 2 回、抽出操作を行い、得られたトルエン層を
水 1 0 m L 、飽和食塩水 1 0 m L で順次洗浄した。無水硫酸ナトリ
ウムで乾燥した後、減圧下、トルエンを留去し、表題化合物 3 . 3
g (収率 8 9 . 2 %) を粘性物質として得た。この粘性物質を、室温
下、2 日放置すると、結晶化した。

$^1\text{H-NMR}$ 値 (3 0 0 M H z , M e O H - d 4) : $\sigma = 7 . 3 -$
7 . 7 (m , 4 H) , 4 . 9 0 (b r , 1 H) , 4 . 1 6 (s , 2
H) , 2 . 9 2 (s , 2 H) , 1 . 3 7 (s , 6 H) p p m 、融点
: 8 9 - 9 2 $^{\circ}\text{C}$

実施例 1 0 : 4 - [(5 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 3 - トリフ
ルオロメチルピラゾロー 4 - イル) - メチルスルフォニル] ベンゼ
ンの合成

参考例 2 で合成した、5 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 3 - トリ

フルオロメチルピラゾール 2.3 g (10 mmol) と水酸化ナトリウム 0.6 g (15 mmol) を水 10 mL に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、35%ホルマリン溶液 1.7 g (20 mmol) を滴下し、同温で1時間攪拌した。これに、ベンゼンスルフィン酸ナトリウム 1.6 g (10 mmol) を室温で投入し、2時間攪拌した。反応後、35%塩酸 6.0 g (60 mmol) を滴下した。トルエン 20 mL で2回、抽出操作を行い、得られたトルエン層を水 10 mL、飽和食塩水 10 mL で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下、トルエンを留去し、表題化合物 3.4 g (収率 88.1%) を粘性物質として得た。この粘性物質を、室温下、2日放置すると、結晶化した。

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, MeOH- d_4) : $\sigma = 7.3 - 7.9$ (m; 10H), 4.91 (br, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.44 (s, 3H) ppm、融点 : 122 - 123 °C

実施例 11 : 3-[(5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾロ-4-イル)-メチルチオ]-4,5-ジヒドロ-5,5-ジメチルイソキサゾールの合成

参考例 3 で合成した、5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾール塩酸塩 1.9 g (10 mmol) と水酸化ナトリウム 1.2 g (30 mmol) を水 10 mL に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、35%ホルマリン溶液 1.7 g (20 mmol) を滴下し、同温で1時間攪拌した(反応液 1)。別に、水酸化ナトリウム 1.2 g (30 mmol) の水 10 mL 溶液に [5,5-ジメチル(4,5-ジヒドロイソキサゾロ-3-イル)]チオカルボキサミジン塩酸塩 2.1 g (10 mmol) を加え、1時間攪拌した

(反応液 2)。 (反応液 1) に (反応液 2) を滴下し、2 時間攪拌した。反応後、35%塩酸 6.0 g (60 mmol) を滴下した。ついで、炭酸水素ナトリウムを反応液の pH が 7 となるよう注意深く加えた。酢酸エチル 20 mL で 2 回、抽出操作を行い、得られたトルエン層を水 10 mL、飽和食塩水 10 mL で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下、酢酸エチルを留去し、表題化合物 2.4 g (収率 81.3%) を粘性物質として得た。この粘性物質を、室温下、2 日放置すると、結晶化した。

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, MeOH-d₄) : σ = 5.35 (s; 1H), 4.86 (br, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 1.39 (s, 6H) ppm、LC-MS (EI) : m/z = 320 (M^+), 163 (base)、融点 : 131–133 °C

実施例 12 : 3-[(5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾロ-4-イル)-メチルスルフォニル] トルエンの合成

参考例 3 で合成した、5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチルピラゾール塩酸塩 1.9 g (10 mmol) と水酸化ナトリウム 1.2 g (30 mmol) を水 10 mL に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、35%ホルマリン溶液 1.7 g (20 mmol) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。これに、p-トルエンスルフィン酸ナトリウム 1.8 g (10 mmol) を室温で投入し、2 時間攪拌した。反応後、35%塩酸 5.0 g (50 mmol) を滴下した。更に水 20 mL を加え、析出した結晶を濾取した後、水 10 mL で 2 回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 2.67 g (収率 83.2%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, MeOH-d₄) : σ = 7.62

(d ; J = 8 . 1 H z , 2 H) , 7 . 3 7 (d ; J = 8 . 1 H z , 2 H) , 5 . 3 4 (s ; 1 H) , 4 . 8 8 (s , 1 H) , 4 . 3 4 (s , 2 H) , 2 . 4 3 (s , 3 H) p p m 、 L C - M S (E I) : m / z = 2 9 5 (M ⁺) , 1 6 3 (b a s e) 、融点 : 1 3 0 - 1 3 3 ° C

実施例 1 3 : 4 - [(3 - シアノ - 5 - ヒドロキシ - 1 - フェニルピラゾロ - 4 - イル) - メチルスルフォニル] トルエンの合成

参考例 5 で合成した 3 - シアノ - 5 - ヒドロキシ - 1 - フェニルピラゾール 1 . 8 g (1 0 m m o l) と水酸化ナトリウム 0 . 6 g (1 5 m m o l) を水 1 0 m L に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、3 5 % ホルマリン溶液 1 . 7 g (2 0 m m o l) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。これに、p - トルエンスルフィン酸ナトリウム 1 . 8 g (1 0 m m o l) を室温で投入し、2 時間攪拌した。反応後、3 5 % 塩酸 5 . 0 g (5 0 m m o l) を滴下した。更に水 2 0 m L を加え、析出した結晶を濾取した後、水 2 0 m L で 2 回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 3 . 0 g (収率 8 5 . 7 %) を淡黄色結晶として得た。

¹ H - N M R 値 (3 0 0 M H z , M e O H - d 4) : σ = 7 . 4 - 7 . 7 (m ; 9 H) , 4 . 8 6 (s , 1 H) , 4 . 4 0 (s , 2 H) , 2 . 4 6 (s , 3 H) p p m 、 L C - M (E I) : m / z = 3 5 3 (M ⁺) , 1 9 7 (b a s e) 、融点 : 2 1 4 ° C

実施例 1 4 : 4 - [(3 - カルボキシ - 5 - ヒドロキシ - 1 - フェニルピラゾロ - 4 - イル) - メチルスルフォニル] トルエンの合成

参考例 4 で合成した 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - エトキシカルボニルピラゾール 1 . 7 g (1 0 m m o l) と水酸化ナトリウ

ム 1. 2 g (30 mmol) を水 20 mL に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、35%ホルマリン溶液 1.7 g (20 mmol) を滴下し、同温で1時間攪拌した。これに、p-トルエンスルフィン酸ナトリウム 1.8 g (10 mmol) を室温で投入し、2時間攪拌した。反応後、35%塩酸 5.0 g (50 mmol) を滴下した。更に水 30 mL を加え、析出した結晶を濾取した後、水 20 mL で2回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 2.6 g (収率 82.9%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, MeOH-d₄) : σ = 7.52 (d; J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d; J = 8.1 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.42 (s, 3H) ppm、LC-MS (EI) : m/z = 310 (M^+), 155 (base)、融点 : 228°C

実施例 15 : 4- { [3- (2, 4-ジクロロフェニル) -5-ヒドロキシー-1-メチルピラゾロー-4-イル] -メチルスルフォニル } トルエンの合成

参考例 6 で合成した 3- (2, 4-ジクロロフェニル) -5-ヒドロキシー-1-メチルピラゾール 1.3 g (5 mmol) と水酸化ナトリウム 0.3 g (7.5 mmol) をエタノール 5 mL に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、35%ホルマリン溶液 1.0 g (11 mmol) を滴下し、同温で1時間攪拌した。これに、p-トルエンスルフィン酸ナトリウム 0.9 g (5 mmol) を室温で投入し、2時間攪拌した。反応後、35%塩酸 2.5 g (25 mmol) を滴下した。更に水 15 mL を加え、析出した結晶を濾取した後、水 10 mL で2回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 2.1 g (収率 90.3%) を淡黄色結晶とし

て得た。

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, CDCl_3) : $\sigma = 7.0 - 7.4$ (m, 7H), 4.24 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.50 (br, 1H), 2.43 (s, 3H) ppm、LC-MS (EI) : $m/z = 410$ [(M-1) $^+$], 255 (base)、融点 : 209°C

実施例 16 : 4- { [3- (3, 5-ジニトロフェニル) -5-ヒドロキシー-1-メチルピラゾロー-4-イル] -メチルスルフォニル} トルエンの合成参考例 4 で合成した 3- (3, 5-ジニトロフェニル) -5-ヒドロキシー-1-メチルピラゾール 0.65 g (2.5 mmol) と水酸化ナトリウム 0.15 g (3.8 mmol) をエタノール 5 mL に溶解した。この溶液を室温で攪拌しながら、35%ホルマリン溶液 0.5 g (5.5 mmol) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。これに、p-トルエンスルフィン酸ナトリウム 0.45 g (2.5 mmol) を室温で投入し、2 時間攪拌した。反応後、35%塩酸 2.5 g (25 mmol) を滴下した。更に水 15 mL を加え、析出した結晶を濾取した後、水 10 mL で 2 回洗浄した。温風乾燥機にて乾燥することにより、表題化合物 0.9 g (収率 89.3%) を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ 値 (300 MHz, CDCl_3) : $\sigma = 8.88$ (t; $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.52 (d; $J = 1.8$ Hz, 2H), 7.55 (d; $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.16 (d; $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.85 (br, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) ppm、LC-MS (EI) : $m/z = 432$ (M^+), 276 (base)、融点 : 192 - 194°C

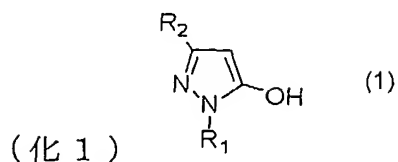
産業上の利用可能性

5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の新規な工業的製造法が提供される。本発明の方法によれば、一般式(1)で表される5-ヒドロキシピラゾール化合物から、特殊な反応装置あるいは高価な触媒もしくは遷移金属を用いることなく、簡便な操作方法且つ穏やかな条件下で、単一工程で収率よく5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物が生成する。しかも、触媒もしくは遷移金属に由来する有害な廃棄物も実質的に生成しないため、環境にも優しく、工業的な利用価値が高い。

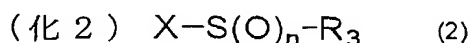
また、溶媒として水を用いる態様によれば、更に環境にも優しく、工業的な利用価値が高いものとなる。

請 求 の 範 囲

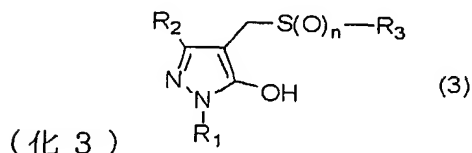
1. 一般式 (1)



(式中、 R_1 は水素原子、アルキル基、置換基を有しても良い芳香族炭化水素基、又は置換基を有しても良い複素環基を示し、 R_2 は電子吸引性基を示す。) で表されるピラゾール類に、塩基及びホルムアルデヒドの存在下、一般式 (2)



(式中、 X は水素原子又は金属を示し、 R_3 はアルキル基、置換基を有しても良い芳香族炭化水素基、又は置換基を有しても良い複素環基を示し、 n は 0 又は 2 を示す。) で表される硫黄化合物を反応させることによる、一般式 (3)



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 n は、前記と同じ意味を示す。) で表される 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法。

2. n が 0 である、請求項 1 記載の 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法。

3. n が 2 である、請求項 1 記載の 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法。

4. R_2 で表される電子吸引性基がトリフルオロメチル基である、請求項 1 ~ 3 の何れか 1 項に記載の 5-ヒドロキシ-4-チオメ

チルピラゾール化合物の製造方法。

5. R_2 で表される電子吸引性基がシアノ基である、請求項 1 ～ 3 の何れか 1 項に記載の 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法。

6. R_2 で表される電子吸引性基がアルコキシカルボキシル基又はカルボキシル基ないしはその金属塩である、請求項 1 ～ 3 の何れか 1 項に記載の 5-ヒドロキシ-4-チオメチルピラゾール化合物の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006806

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ C07D231/20, 413/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D231/20, 413/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/014138 A1 (Kumiai Chemical Industry Co., Ltd., Japan), 19 February, 2004 (19.02.04), (Family: none)	1-6
A	WO 2004/013106 A1 (Ihara Chemical Industry Co., Ltd., Japan), 12 February, 2004 (12.02.04), (Family: none)	1-6
A	WO 2003/000686 A1 (Kumiai Chemical Industry Co., Ltd., Japan), 03 January, 2003 (03.01.03), & EP 1405853 A1 & US 2004259734 A1	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02 May, 2005 (02.05.05)

Date of mailing of the international search report
31 May, 2005 (31.05.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006806

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2002/062770 A1 (Kumiai Chemical Industry Co., Ltd., Japan), 15 August, 2002 (15.08.02), & EP 1364946 A1 & US 2004110749 A1	1-6
A	WO 2001/064651 A1 (Aventis CropScience SA, Fr.), 07 September, 2001 (07.09.01), & JP 2003-525275 A & EP 1263734 A1 & US 2001053854 A1	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D231/20, 413/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D231/20, 413/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2004/014138 A1 (Kumiai Chemical Industry Co., Ltd., Japan) 2004.02.19 (ファミリーなし)	1-6
A	WO 2004/013106 A1 (Ihara Chemical Industry Co., Ltd., Japan) 2004.02.12 (ファミリーなし)	1-6
A	WO 2003/000686 A1 (Kumiai Chemical Industry Co., Ltd., Japan) 2003.01.03 & EP 1405853 A1 & US 2004259734 A1	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02.05.2005

国際調査報告の発送日

31.5.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

8213

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2002/062770 A1 (Kumiai Chemical Industry Co., Ltd., Japan) 2002.08.15 & EP 1364946 A1 & US 2004110749 A1	1-6
A	WO 2001/064651 A1 (Aventis CropScience SA, Fr.) 2001.09.07 & JP 2003-525275 A & EP 1263734 A1 & US 2001053854 A1	1-6